

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Tuberculose Multirresistente em Idade Pediátrica: Diagnóstico e Tratamento

Sofia Vieira Matos Rei



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Tuberculose Multirresistente em Idade Pediátrica: Diagnóstico e Tratamento

Sofia Vieira Matos Rei

Orientado por:

Dr.ª Filipa Prata

Junho'2017

Resumo

A tuberculose ainda é uma das doenças infecciosas mais difíceis de tratar, e a segunda principal causa de morte por doença infecciosa em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que, dos 9 milhões de casos de tuberculose a nível mundial em 2013, 500.000 tinham tuberculose multirresistente (TB-MR). A tuberculose infantil representa 10-15% da prevalência total, mas pouco se sabe sobre a extensão da TB-MR em crianças. Enquanto a investigação científica e clínica para desenvolver melhores intervenções diagnósticas, terapêuticas e preventivas tem-se focado na tuberculose em adultos, a tuberculose infantil tem sido relativamente negligenciada. As crianças apresentam geralmente sintomatologia inespecífica e, devido à natureza paucibacilar da doença e à dificuldade em obter amostras de expectoração, a tuberculose em idade pediátrica é, muitas vezes, difícil de diagnosticar. Além dos métodos de diagnóstico tradicionais, tais como a radiografia de tórax, prova tuberculínica e coloração ou cultura de micobactérias, novas estratégias de diagnóstico têm sido desenvolvidas. O tratamento da TB-MR em crianças é guiado pelos mesmos princípios que nos adultos; contudo, o esquema de tratamento é geralmente empírico e baseado no padrão de susceptibilidade aos fármacos da fonte de contágio. A abordagem terapêutica de crianças com TB-MR é complicada pelo facto de muitos fármacos potencialmente úteis não estarem autorizados para uso pediátrico e não existirem formulações adequadas para crianças nos primeiros anos de vida. Além disso, a maior parte dos fármacos disponíveis apresentam efeitos adversos significativos que devem ser tidos em conta, sobretudo no caso de terapia prolongada. A co-infecção com VIH constitui um desafio particular; requer o início precoce dos antibacilares, que nos colocam vários problemas em termos de interações medicamentosas e sobreposição de toxicidade com os antirretrovirais.

Palavras-chave: tuberculose; multirresistente; crianças; diagnóstico; tratamento

Este trabalho foi redigido de acordo com as normas do antigo acordo ortográfico.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

Tuberculosis is still one of the most difficult infectious diseases to treat, and the second most frequent cause of death due to infectious disease throughout the world. The World Health Organization (WHO) estimated that of 9 million cases of tuberculosis worldwide in 2013, 500.000 had multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Childhood tuberculosis is estimated at 10-15% of the total burden, but little is known about the burden of MDR-TB in children. Whereas scientific and clinical research to develop better diagnostic, therapeutic and preventive interventions has focused on tuberculosis in adults, childhood tuberculosis has been relatively neglected. Children usually present with non-specific symptomatology, and because of the paucibacillary nature of disease and the difficulty of producing sputum samples, childhood tuberculosis is often difficult to diagnose. Apart from the traditional diagnostic methods, like chest X-ray, tuberculin skin testing and mycobacterial staining or culture, new diagnostic strategies have been developed. MDR-TB treatment in children is guided by the same principles as in adults; however, the treatment regimen is often empiric and based on the drug susceptibility pattern of the source case. The therapeutic management of children with MDR-TB is complicated by the fact that many potentially useful drugs are not authorized for pediatric use, and there are no formulations suitable for children in the first years of life. Furthermore, most of the available drugs are burdened by major adverse effects that need to be taken into account, particularly in the case of prolonged therapy. Co-infection with HIV poses particular challenges; requires early initiation of anti-tuberculosis drugs, which pose several problems in terms of drug interactions and toxicity overlap with antiretroviral drugs.

Keywords: multidrug-resistant; tuberculosis; children; diagnosis; treatment

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Introdução	6
Metodologia.....	8
Definição e Tipos de Resistência.....	9
Epidemiologia.....	9
Manifestações Clínicas	11
Diagnóstico	11
Suspeita de Tuberculose Multirresistente	12
Colheita de Amostras	12
Métodos de Diagnóstico	14
Tratamento.....	20
Efeitos Adversos	22
Monitorização e Adesão à Terapêutica.....	23
Co-infecção Tuberculose/VIH	24
Conclusão	26
Agradecimentos	28
Referências Bibliográficas.....	29
Anexo	34

Introdução

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da humanidade, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*.¹ Foi declarada uma emergência de saúde global pela Organização Mundial de Saúde (OMS) há mais de duas décadas.² Com cerca de 1 milhão de casos estimados anualmente em todo o mundo, e maior risco de morbidade e mortalidade nas crianças do que nos adultos, a tuberculose pediátrica continua a ser uma emergência de saúde pública, sobretudo nos países em desenvolvimento com fracas infraestruturas nesta área.³

Os programas de controlo de tuberculose têm dado prioridade ao diagnóstico e tratamento da tuberculose em adultos, uma vez que estes são os principais veículos de transmissão da doença. Pelo contrário, a tuberculose infantil tem sido relativamente negligenciada até aos dias de hoje, não só pela dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso, devido à natureza paucibacilar da doença, mas também pela escassez de dados epidemiológicos e estudos científicos neste grupo etário.³⁻⁷

A tuberculose em crianças reflecte transmissão recente a partir de um adulto infectado, e a expressão clínica desta doença difere em crianças, adolescentes e adultos. A maioria dos casos de tuberculose em adultos resulta da reactivação de organismos latentes a partir de uma infecção remota, enquanto a tuberculose pediátrica reflecte eventos fisiopatológicos de uma infecção recente, sendo a sua prevalência indicativa do nível de controlo da doença numa determinada população.^{8,9} A tuberculose pediátrica é, portanto, um indicador sentinela da eficácia dos programas de controlo de tuberculose.³

O aparecimento e propagação de tuberculose resistente – tuberculose multirresistente (TB-MR), seguida de tuberculose extensivamente resistente (TB-XR) – representam uma séria ameaça aos progressos realizados no controlo da doença,^{3,6,10} pois enfrentamos a possibilidade de entrarmos numa era em que os antibacilares deixem de ser eficazes, tornando-se as estirpes resistentes a forma dominante de tuberculose.⁶

O diagnóstico de TB-MR em crianças é difícil e geralmente tardio, sobretudo nas co-infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).¹¹ Vários factores contribuem para esta situação, tais como: características clínicas e radiológicas muitas vezes inespecíficas e sujeitas a interpretação variável; forma de apresentação semelhante a muitas doenças comuns da infância, incluindo pneumonia, infecções virais e bacterianas generalizadas, co-infecção por VIH e desnutrição; natureza paucibacilar

da doença em crianças e dificuldade em obter amostras de expectoração de boa qualidade, principalmente nos grupos etários mais baixos; confirmação bacteriológica com um tempo de espera entre 4 a 8 semanas até à obtenção de resultados, e raramente excedendo 30-40% de sensibilidade.¹²⁻¹⁶

Nas duas últimas décadas, verificaram-se avanços significativos nesta área,¹² mas muitas das novas técnicas de diagnóstico ou não foram validadas na população pediátrica ou não são acessíveis nas regiões endémicas de tuberculose.¹¹ Neste sentido, o diagnóstico de tuberculose infantil baseia-se na história de contacto, manifestações clínicas, radiografia de tórax, prova tuberculínica, bem como na identificação de *M. tuberculosis* por exames directos e culturais e, mais recentemente, por técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), como a *Polymerase Chain Reaction* (PCR).^{11,14,15,17} No caso concreto da TB-MR, esta é, essencialmente, um diagnóstico laboratorial, que consiste no isolamento de *M. tuberculosis* em cultura e posterior realização de testes de sensibilidade aos antibióticos (TSA), ou através de técnicas de diagnóstico de resistências por métodos fenotípicos ou genotípicos.¹⁸⁻²⁰

Relativamente à escolha da terapêutica adequada, é necessário ter em conta que as opções existentes são bastante limitadas. Actualmente, existem apenas cinco fármacos reconhecidos pela OMS como antibacilares de primeira linha. O tratamento de TB-MR em crianças é caro, prolongado e requer a utilização de fármacos de segunda linha, que são menos eficazes e mais tóxicos que os de primeira linha;^{5,18,19,21} muitos destes fármacos não estão disponíveis em formulações pediátricas, existem poucos estudos de farmacocinética e farmacodinâmica neste grupo etário, e estão associados a efeitos adversos significativos.²²⁻²⁴

De salientar ainda que as recomendações sobre a abordagem terapêutica de crianças com TB-MR são geralmente extrapoladas a partir de recomendações para adultos, o que nem sempre é apropriado.²⁴⁻²⁶ As crianças pequenas metabolizam os fármacos mais rapidamente do que os adultos, têm um espectro de efeitos adversos diferente, e a sua resposta ao tratamento é, também, diferente. Contudo, os princípios da terapêutica anti-tuberculosa são semelhantes em ambos os grupos etários.^{19,27}

A duração de tratamento actual de 6 meses para crianças com tuberculose pulmonar, entre 18 a 24 meses para TB-MR, e possivelmente mais tempo para TB-XR, contribui para o insucesso das medidas de controlo de tuberculose, devido à má adesão dos doentes à terapêutica. Além disso, a presença de co-infecção pelo VIH constitui uma dificuldade acrescida quanto ao melhor *timing* de início e duração da terapêutica

anti-tuberculosa, por causa dos efeitos adversos e interacções medicamentosas associadas.²

Este trabalho tem como objectivo descrever os aspectos diagnósticos e terapêuticos da TB-MR doença, na sua forma pulmonar, em idade pediátrica, explicitando as opções actuais e as possibilidades futuras, bem como alertar para a realidade subestimada desta doença.

Metodologia

No que diz respeito à metodologia, após ter sido definido o tema do trabalho, em conjunto com a orientadora, iniciou-se o levantamento bibliográfico.

Numa primeira fase, foram pesquisados artigos científicos em duas bases de dados, *Pubmed* e *ScienceDirect*, utilizando os termos: *multidrug-resistant*, *tuberculosis*, e *children*.

Posteriormente, restringiu-se o número de artigos encontrados através da aplicação de critérios de inclusão, obtendo-se assim os que foram publicados nos últimos dez anos. Além disso, os artigos deviam adequar-se ao tema “tuberculose multirresistente em idade pediátrica”, incluindo outras denominações desta condição, e conter informação sobre, pelo menos, um dos seguintes aspectos: epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

Os resumos, quando disponíveis, foram lidos e seleccionados de acordo com a adequação aos critérios de inclusão, bem como o seu interesse e qualidade. Destes, foram seleccionados 165 artigos para análise detalhada, dos quais apenas 46 foram considerados relevantes para o trabalho.

Finalmente, procedeu-se à leitura na íntegra dos artigos disponíveis que foram, depois, resumidos.

Definição e Tipos de Resistência

A tuberculose resistente engloba a tuberculose multirresistente (TB-MR) e a tuberculose extensivamente resistente (TB-XR).¹ A TB-MR é causada por estirpes de *M. tuberculosis* resistentes pelo menos à isoniazida e rifampicina, os dois agentes de primeira linha mais eficazes. Já a TB-XR é causada por estirpes de *M. tuberculosis* resistentes, não só à isoniazida e rifampicina, como também às fluoroquinolonas e a pelo menos um dos agentes injectáveis de segunda linha (amicacina, kanamicina e capreomicina).^{1,6,23,28-30}

A resistência do *M. tuberculosis* aos antibacilares desenvolve-se através de mutações cromossómicas espontâneas, que ocorrem a uma taxa de 10^{-6} a 10^{-8} replicações, dependendo do fármaco em causa, e que pode ser classificada como primária ou adquirida. No caso da resistência primária, o doente é infectado inicialmente por uma estirpe resistente, podendo transmiti-la a outras pessoas. Um exemplo que contribui para a propagação de estirpes resistentes é a inexistência de medidas de controlo de infecção eficientes. Por outro lado, a resistência adquirida resulta do tratamento inadequado, que conduz à selecção de estirpes resistentes. É o caso da adição gradual de fármacos, fraca adesão à terapêutica ou descontinuação precoce da mesma. Nas crianças, a resistência primária é mais comum do que a resistência adquirida, embora esta última ocorra com maior frequência em crianças co-infectadas pelo VIH.^{1,6,10,26,31,32}

Epidemiologia

A tuberculose é um grave problema de saúde pública,^{15,28} sendo considerada a segunda principal causa de morte por doença infecciosa em todo o mundo, a seguir à infecção pelo VIH.^{1,23}

Em 2013, a OMS estimou uma incidência de 9 milhões de casos de tuberculose a nível mundial, com cerca de 1.1 milhões de mortes em indivíduos sem co-infecção pelo VIH e 0.4 milhões de mortes em indivíduos VIH-positivos.¹ Quanto à tuberculose em idade pediátrica, a sua extensão é desconhecida,^{6,16} mas estima-se que represente 10 a

15% de todos os casos da doença,^{20,26,31,33,34} tendo maior expressão nos países em desenvolvimento com recursos limitados.^{6,20,31}

A resistência é um problema grave a nível mundial, que tem vindo a crescer nas últimas décadas. No que diz respeito à TB-MR, estima-se que 3.7% dos novos casos e 20% dos casos de tuberculose previamente tratados devem-se a estirpes resistentes,^{1,10} o que corresponde a meio milhão de novos casos por ano.^{1,29} Segundo um estudo recente, cerca de 32 000 crianças com idade inferior a 15 anos adquirem TB-MR anualmente, mas poucas delas são correctamente diagnosticadas e tratadas.^{21,22,35}

Apesar dos progressos na detecção de casos de TB-MR,¹ ainda não é possível determinar a extensão global da doença em crianças,^{9,22,27,31} uma vez que estas são geralmente excluídas do Programa Global de Vigilância de Resistência aos Antibacilares.²⁶ Além disso, em muitos países com recursos limitados, os dados de vigilância são incompletos e pouco fiáveis, devido a condições de diagnóstico e sistemas de notificação deficientes.⁹

Do ponto de vista geográfico, a maioria dos casos de tuberculose em 2011 ocorreu na Ásia (59%) e em África (26%), com uma proporção menor na zona leste do Mediterrâneo (7.7%), na Europa (4.3%) e no continente Americano (3%).^{9,33} A Índia e a China, juntas, representam cerca de 35% dos casos de tuberculose em todo o mundo.⁶ Por outro lado, as taxas de TB-MR estão a aumentar na África do Sul e nos países da antiga União Soviética, devido à imigração, que leva a um aumento de estirpes resistentes nos países desenvolvidos.¹

Actualmente, assiste-se a uma redução, quer da incidência, quer da mortalidade por tuberculose.³⁶ Contudo, a incidência da doença está a diminuir mais lentamente do que o previsto, com uma taxa de declínio de, aproximadamente, 2% ao ano. A epidemia do VIH, associada ao aparecimento e propagação de estirpes de *M. tuberculosis* resistentes, são apontadas como as principais causas que retardaram este declínio.¹

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da TB-MR é semelhante à da tuberculose causada por estirpes sensíveis aos fármacos.⁶ As crianças pequenas, com menos de 3 anos de idade, apresentam geralmente doença disseminada, enquanto os adolescentes têm maior propensão para desenvolverem doença pulmonar do tipo adulto.³⁷

Numa fase inicial, a maioria das crianças com tuberculose é assintomática, ou a sintomatologia é pouco específica e com um início insidioso.⁹ Neste sentido, os sintomas mais comuns de tuberculose pulmonar neste grupo etário são: alterações do estado geral, perda de peso ou má progressão ponderal, febre prolongada, sudorese noturna, anorexia, fadiga e diminuição da actividade, tosse persistente com mais de 2 semanas de duração, ou outros sinais e sintomas respiratórios, como dispneia e sibilos localizados.^{1,4,5,7,9,11,12,36,38,39} A especificidade destes sintomas é mais elevada em crianças com idade igual ou superior a 3 anos (98.9%), diminuindo para 82.6% naquelas com menos de 3 anos ou co-infectadas com VIH.¹

No que concerne à tuberculose extrapulmonar, as crianças têm uma taxa mais elevada do que os adultos, ocorrendo em cerca de 25% das crianças com menos de 3 anos de idade, por relativa incapacidade de conter a infecção fora do pulmão.⁹ Embora a doença possa afectar qualquer órgão,^{1,38} a manifestação extrapulmonar mais comum neste grupo etário é a linfadenite,^{7,9} seguida da tuberculose do sistema nervoso central (SNC), mais concretamente a meningite tuberculosa, que surge em cerca de 4% dos casos.^{3,9}

Diagnóstico

O diagnóstico de TB-MR em crianças é difícil e requer um elevado índice de suspeita clínica,^{1,7,12,40} não só devido à inespecificidade dos sinais e sintomas,^{8,12} mas também pelo facto da tuberculose ter uma sintomatologia semelhante a muitas doenças comuns da infância, incluindo pneumonia, infecções virais e bacterianas generalizadas, VIH e desnutrição.^{1,3,4,12} Contudo, o principal impedimento ao diagnóstico preciso de tuberculose é a natureza paucibacilar da doença em crianças, aliada à dificuldade em obter amostras de expectoração de boa qualidade.^{1,3,4,40}

A confirmação bacteriológica neste grupo etário representa a exceção e não a regra, visto que apenas 10-15% das amostras de expectoração revelam bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e os exames culturais permanecem negativos em, aproximadamente, 70% dos casos com diagnóstico provável. Na ausência de confirmação bacteriológica, o diagnóstico de tuberculose infantil baseia-se na história de contacto com doente bacilífero, manifestações clínicas sugestivas, radiografia de tórax e prova tuberculínica.^{3,4}

Suspeita de Tuberculose Multirresistente

Devemos ter em conta a possibilidade de resistência aos antibacilares em qualquer criança com tuberculose diagnosticada.³¹ O método de diagnóstico de resistência aos antibacilares considerado *gold standard*, que é realizado através do isolamento de *M. tuberculosis* em cultura e posterior demonstração de resistências em TSA, implica um tempo de espera de 6 a 8 semanas até à obtenção de resultados, o que aumenta, não só o risco de amplificação da resistência, mas também o risco de transmissão de estirpes resistentes. Este facto impõe a necessidade de diagnósticos mais rápidos e igualmente fiáveis. Embora o diagnóstico definitivo de resistência nem sempre seja possível, podemos considerar que estamos perante um caso de TB-MR quando:

- a criança com diagnóstico de tuberculose teve contacto recente com um adulto a quem tenha sido diagnosticada TB-MR;
- a criança é proveniente de uma zona com elevada prevalência de tuberculose resistente;
- a criança apresenta melhoria inicial sob tratamento com antibacilares de 1ª linha e depois sofre uma deterioração do estado clínico;
- a criança não demonstra melhoria clínica apesar do tratamento com antibacilares de 1ª linha (que cumpre correctamente);
- o adulto conhecido como fonte de contágio não responde à terapêutica.^{1,3,5,6,19,23,31,39}

Colheita de Amostras

Quando se suspeita de TB-MR na criança, devem ser feitos todos os esforços para confirmar o diagnóstico através da obtenção de amostras para cultura e TSA. A pesquisa de *M. tuberculosis* pode ser feita na expectoração nas crianças mais velhas, ou em amostras que podem ser obtidas por aspiração do suco gástrico, expectoração induzida, aspirado nasofaríngeo, *string test*, bem como por lavagem broncoalveolar.³¹

A colheita do suco gástrico é realizada em crianças pequenas que não conseguem expelir expectoração. Estas engolem muitas vezes a expectoração, que se acumula no estômago, devendo as colheitas, durante 3 dias consecutivos, ser realizadas de manhã, após 8 a 10 horas de jejum, com a criança ainda deitada, através de aspiração por sonda naso-gástrica.³⁸ Este procedimento é invasivo, requer hospitalização e, em condições óptimas, menos de 50% são positivos.^{7,17} De acordo com a OMS e o Programa Nacional de Controlo de Tuberculose, duas amostras de expectoração, em vez de três, são agora consideradas suficientes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar.¹⁷

Verificou-se, recentemente, um considerável interesse na indução de expectoração por nebulização com solução salina hipertónica, uma vez que a mesma é menos invasiva do que a aspiração gástrica.⁴¹ Esta técnica consiste na administração de um broncodilatador inalatório seguido de nebulização com solução salina hipertónica,¹⁷ que, ao irritar a mucosa respiratória, estimula a produção de expectoração e a tosse.³⁸ Tem a vantagem de poder ser realizada com segurança e eficácia em crianças de todas as idades, e o rendimento bacteriológico é tão bom ou melhor do que o da aspiração gástrica,³⁹ na medida em que a colheita de uma única amostra de expectoração induzida tem o mesmo valor diagnóstico que três amostras de aspirado gástrico.^{7,12,17,38} Outra vantagem é não requerer hospitalização e poder ser realizada em ambulatório, como alternativa à aspiração de suco gástrico,¹⁷ embora a sua viabilidade não tenha sido testada fora do ambiente hospitalar.^{3,7,12} No entanto, esta técnica pode apresentar um risco de transmissão nosocomial se não existirem medidas de controlo de infecção adequadas.⁷

A aspiração nasofaríngea é um procedimento fácil de executar, mas com uma percentagem de resultados positivos inferior à expectoração induzida.⁸

Outra forma inovadora de obter amostras respiratórias para o diagnóstico de tuberculose é o *string test*, usado originalmente para detectar giardíase e outros parasitas intestinais. Este método baseia-se em engolir uma cápsula que contém um fio guia, o qual se desdobra na porção inicial do intestino delgado. A cápsula é extraída ao fim de 4

horas, sendo as amostras examinadas por microscopia.³⁸ Este procedimento é geralmente bem tolerado por crianças a partir dos 4 anos de idade^{7,8} e apresenta sensibilidade superior à da expectoração induzida,^{7,12} contudo, não existem muitos estudos sobre a sua eficácia no diagnóstico de tuberculose em crianças.⁸

A broncoscopia e a lavagem broncoalveolar são procedimentos mais invasivos, utilizados para a identificação de *M. tuberculosis*. A broncoscopia permite a visualização da mucosa brônquica, o que ajuda no diagnóstico alternativo. Segundo estudos recentes, a lavagem broncoalveolar e a aspiração gástrica são complementares entre si.^{17,41}

No caso da tuberculose extrapulmonar, utilizam-se métodos mais invasivos para a obtenção de amostras. Por exemplo, a biópsia aspirativa por agulha fina em crianças com linfadenite, biópsia de medula óssea na suspeita de tuberculose miliar, colheita de líquido cefalorraquidiano na meningite tuberculosa, líquido pleural ou pericárdico na presença de derrame, entre outros.³¹

Métodos de Diagnóstico

- **Métodos Imagiológicos**

A nível imagiológico, a radiografia de tórax continua a ser uma ferramenta importante para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças.^{1,39} As evidências radiográficas de tuberculose pulmonar são menos específicas em crianças do que em adultos.³³ Assim sendo, os achados mais comuns são linfadenopatia hilar, mediastínica ou paratraqueal, e alterações do parênquima pulmonar,^{4,12,33,39} tais como hiperinsuflação segmentar, atelectasia, consolidação alveolar, densidades intersticiais, derrame pleural e, raramente, uma massa focal.^{11,12} De realçar que as crianças pequenas, com menos de 3 anos de idade, têm maior envolvimento ganglionar, mas menos alterações parenquimatosas do que os adolescentes,⁸ que apresentam geralmente doença do tipo adulto,^{11,33,39} caracterizada pela presença de cavitação e derrame pleural.³⁹ Apesar da interpretação da radiografia de tórax ser sempre subjectiva, continua a ser o exame imagiológico mais amplamente utilizado na prática clínica.¹¹

Recentemente, a tomografia computadorizada (TC) tem demonstrado ser útil na identificação de sinais de doença pulmonar precoce, nomeadamente cavitação e linfadenopatia hilar intratorácica.^{5,7,9,38} Neste sentido, este exame oferece uma excelente

visualização anatómica, sendo mais sensível do que a radiografia de tórax.^{1,5,8} No entanto, devido ao seu elevado custo e às altas doses de radiação a que o paciente está exposto, em comparação com outros exames de imagem, a TC deve ser reservada para casos complicados, como a tuberculose miliar.⁴

- **Métodos Imunológicos**

A prova tuberculínica, também conhecida como teste de Mantoux, é um teste *in vivo* que se baseia na medição da induração da pele em resposta à injeção intradérmica de tuberculina.³⁸ Durante mais de 100 anos, este foi o teste de diagnóstico *standard* para a infecção por *M. tuberculosis*,^{5,11} sendo mesmo o único teste disponível até 2001.¹ O teste de Mantoux consiste na administração intradérmica, na face anterior do terço médio do antebraço esquerdo, de 0.1 mL de tuberculina,^{1,36} da qual resulta uma reacção do tipo de hipersensibilidade retardada, que atinge a induração máxima ao fim de 48 a 72 horas.^{1,5,9,11,36} A leitura é realizada às 72 horas, através da medição do diâmetro transversal da induração em mm, e não do eritema.^{1,9,11,36} A positividade do teste depende do tamanho da induração e dos factores de risco presentes (ver Tabela 1 em anexo).^{1,11} Segundo o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) e a Academia Americana de Pediatria (AAP), o teste é considerado positivo quando se regista uma induração ≥ 5 mm nas crianças de alto risco, ≥ 10 mm nas crianças com factores de risco intermédios, e ≥ 15 mm nas crianças com idade igual ou superior a 4 anos sem quaisquer factores de risco.^{5,9,11,39} Por outro lado, as Secções de Pneumologia e Infecçiology Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria consideram esta prova positiva caso se registe uma induração ≥ 10 mm nas crianças vacinadas, independentemente da idade, e ≥ 5 mm nas crianças não vacinadas ou imunossuprimidas.⁴² É importante, também, ter em conta que a prova tuberculínica pode apresentar resultados falsos-negativos e falsos-positivos (ver Tabela 2 em anexo).^{5,9,38,39} Existem vários factores que podem diminuir a resposta à tuberculina, comprometendo a sensibilidade do teste,^{11,12} tais como, imunossupressão, infecções virais e bacterianas agudas, vacinas de vírus vivos atenuados (anergismo na prova durante 4 a 6 semanas), fármacos (corticoides e imunossupressores), alterações metabólicas, desnutrição, armazenamento inadequado de tuberculina, administração incorrecta, erro na leitura do teste, e a própria idade da criança.^{1,5,9,12,33,36} Por outro lado, os resultados falsos-positivos devem-se sobretudo às reacções cruzadas que podem

ocorrer nas crianças que receberam a vacina com o bacilo Calmette-Guérin (BCG), infecção por micobactérias não tuberculosas, e má técnica.^{1,4,5,9,33,36,38} Apesar da prova tuberculínica ser utilizada para apoiar o diagnóstico de tuberculose, não é muito específica nem suficientemente sensível para excluir o diagnóstico de tuberculose,³⁷ pelo que, após uma exposição recente a uma fonte de contágio da doença, um resultado negativo não exclui a infecção por *M. tuberculosis*.^{11,33} Nas regiões endémicas de tuberculose, o seu uso é restrito pela sua incapacidade de distinguir entre infecção latente e doença activa, bem como pela elevada taxa de resultados falsos-negativos e falsos-positivos, particularmente nas crianças desnutridas ou co-infectadas com VIH.³⁷

Devido às limitações da prova tuberculínica, foram desenvolvidos novos testes imunológicos para o diagnóstico *in vitro* de infecção por *M. tuberculosis* – *Interferon-Gama Release Assays* (IGRAs).^{2,5,36} Estes testes avaliam a produção de interferão-gama (IFN- γ) por linfócitos T sensibilizados, após estimulação com antígenos específicos do *M. tuberculosis* que não estão presentes na vacina BCG, nem na maioria das micobactérias não tuberculosas.^{4,5,7,11,12,36,38} Actualmente, estão disponíveis 2 testes comerciais, *Quantiferon-TB Gold In-Tube* e *T-Spot.TB*,^{2,5,7,11,12,36,38,41} que só estão aprovados para o diagnóstico de infecção latente, embora estejam a ser cada vez mais utilizados para o diagnóstico de doença activa.³⁸ O primeiro mede, através do método ELISA, a quantidade de IFN- γ libertada pelos linfócitos T no plasma, enquanto o segundo detecta as células produtoras de IFN- γ após estimulação com antígenos específicos.⁴² Segundo estudos recentes, os IGRAs apresentam uma especificidade de 98-100%¹² e uma sensibilidade de 93%, sendo este valor inferior em países com elevada prevalência da doença.^{1,41} Os custos e as exigências técnicas dos IGRAs vão provavelmente limitar o seu uso em locais com poucos recursos, onde são necessários melhores testes de diagnóstico.⁴ De forma semelhante à prova tuberculínica, os IGRAs não conseguem distinguir entre infecção latente e doença activa.^{2,11,38,41} Pode-se então concluir que os IGRAs não oferecem grandes vantagens em relação à prova tuberculínica para o diagnóstico de tuberculose em crianças,^{37,38} e a OMS não recomenda a substituição da prova tuberculínica pelos IGRAs para o diagnóstico de infecção tuberculosa latente em países com recursos limitados.^{1,2,37}

- **Métodos Bacteriológicos**

O exame microscópico de amostras biológicas usando a coloração Ziehl-Neelsen e a coloração com fluorocromos, nomeadamente a auramina e a rodamina, ainda é o método de diagnóstico mais amplamente acessível na maioria dos países com elevada prevalência de tuberculose.^{5,9,41} Trata-se de uma técnica simples, de fácil execução, rápida e com baixo custo, que não requer infra-estruturas especiais, para detecção de BAAR.^{9,17} No entanto, apresenta uma sensibilidade de 50-60% em adultos e inferior a 20% em crianças, pois o número mínimo de bacilos para obter um resultado positivo varia de 5.000 a 10.000 bacilos/mL de amostra.^{17,33} A microscopia de fluorescência, com auramina e rodamina, apresenta algumas vantagens em relação à microscopia de luz, usando a coloração Ziehl-Neelsen, sendo amplamente utilizada na maioria dos países desenvolvidos.^{9,17} A microscopia de fluorescência, não só aumenta a sensibilidade em 10%, sem perda da especificidade, como também é mais rápida do que a microscopia convencional.^{11,17,41} Contudo, existem algumas desvantagens que limitam o seu uso em muitas regiões endémicas de tuberculose, nomeadamente o elevado custo de aquisição e manutenção do equipamento, a necessidade de um quarto escuro, a toxicidade associada à produção de luz ultravioleta (UV) e a exposição a vapores de mercúrio.^{13,17} Avanços recentes na tecnologia LED (*Light-emitting diodes*) aumentaram a aplicabilidade da microscopia de fluorescência.^{5,9} Os díodos emissores de luz são menos dispendiosos, necessitam de menos energia, funcionam com baterias com semi-vida longa, não têm o risco de libertar produtos potencialmente perigosos, e funcionam mesmo na ausência de quarto escuro, com uma sensibilidade e especificidade equivalente à das lâmpadas de mercúrio.^{17,41} A OMS recomenda que a tecnologia LED seja introduzida de forma gradual como uma alternativa à microscopia de luz usando a coloração Ziehl-Neelsen.¹⁷

O isolamento de *M. tuberculosis* em cultura é considerado o método *gold standard* para o diagnóstico definitivo de tuberculose em crianças sintomáticas.^{7,41} Os meios de cultura tradicionais requerem geralmente 4 a 6 semanas para obter um resultado positivo e outras 2 a 4 semanas para a realização do TSA,¹ porém, após a implementação dos meios líquidos, cerca de 80% dos resultados positivos são obtidos em menos de 20 dias.³³ A cultura é mais sensível do que a microscopia e necessita apenas de 10 a 100 bacilos/mL de amostra,¹¹ contudo, as suas principais limitações são a sensibilidade subótima, os tempos de resposta lentos, o custo excessivo da utilização de meios líquidos e o baixo rendimento bacteriológico em crianças com doença activa.^{7,12} Existem 2 tipos de meios de cultura que são usados por rotina em laboratórios

de micobacteriologia – meios sólidos e líquidos.¹¹ Os meios sólidos mais frequentemente utilizados são o meio Lowenstein–Jensen e o meio Middlebrook, em que o tempo médio para a detecção de *M. tuberculosis* é de 4 e 3 semanas, respectivamente.^{10,11} A principal vantagem dos meios sólidos é que permitem a observação da morfologia das colónias, da taxa de crescimento e da produção de pigmentos, que podem fornecer informações preliminares importantes.¹¹ O tempo de espera excessivamente longo para a detecção de *M. tuberculosis* pelos métodos tradicionais levou ao desenvolvimento de sistemas de cultura líquidos automatizados – BACTEC e *Mycobacterial Growth Indicator Tube* (MGIT).⁴¹ Os meios líquidos são mais sensíveis e mais rápidos do que os meios sólidos,^{1,17} permitem a detecção do crescimento de micobactérias em cerca de 8 a 14 dias, e têm a vantagem adicional de obter informação sobre a sensibilidade aos fármacos.¹

A intensa investigação permitiu uma melhoria nas técnicas de diagnóstico de resistências, quer por métodos fenotípicos, quer por métodos genotípicos. O *Microscopic Observation Drug Susceptibility assay* (MODS) é um novo método de diagnóstico fenotípico que utiliza um microscópio de luz invertida para detectar rapidamente o crescimento de micobactérias,^{7,12} sob a forma de “emaranhados” ou “cordões”, em meios de cultura líquidos.^{11,12,41} Alguns meios contêm rifampicina e isoniazida em concentrações críticas, permitindo a detecção simultânea de resistência aos fármacos.^{13,17} O MODS é um teste promissor,¹² uma vez que é sensível, rápido, obtendo-se os resultados em 7 a 14 dias, e com baixo custo.^{17,41} No entanto, não existe muita informação sobre a sua utilidade em crianças, ainda não está disponível a nível global, requer trabalho intensivo, e é operador-dependente.^{7,12,17,41}

• Métodos Moleculares

As técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), como a *Polymerase Chain Reaction* (PCR), permitem o diagnóstico rápido de infecção por *M. tuberculosis*,^{11,36} bem como a detecção de resistências associadas a mutações em genes-alvo do *M. tuberculosis*.¹³ Actualmente, existem dois testes comerciais disponíveis,^{5,32} que podem ser realizados directamente nas amostras colhidas, obtendo-se os resultados em 24 a 48 horas – *GenoType MTBDRplus* e *INNO-LiPA Rif.TB*.³³ O primeiro identifica a maioria das resistências à rifampicina e à isoniazida, enquanto o segundo identifica apenas as resistências à rifampicina.³¹ Relativamente à sensibilidade e especificidade

das TAAN, alguns estudos relatam que a sensibilidade varia entre 90-100% em amostras de expectoração com exame directo positivo, e entre 50-70% em amostras de expectoração com exame directo negativo, sendo estes valores inferiores em amostras não respiratórias.¹¹ A especificidade é de 95-100%.^{4,5} Para finalizar, as TAAN não são actualmente recomendadas para o diagnóstico de rotina de tuberculose em crianças,^{11,39} não só porque os dados sobre o seu desempenho neste grupo etário são limitados,^{1,11} mas também porque não fazem a distinção entre bacilos vivos e mortos, e como tal, continuam a produzir resultados positivos mesmo após o tratamento ter sido bem sucedido.^{4,5} Além disso, estes testes são dispendiosos e destinados a serem usados apenas em laboratórios de referência, exigindo infraestruturas especiais e pessoal experiente.¹

Em 2010, a OMS aprovou o *GeneXpert MTB/RIF*, um teste molecular automatizado, para o diagnóstico de tuberculose.^{1,16} Este teste representa uma mudança de paradigma no diagnóstico desta doença,⁸ ao utilizar a técnica de PCR em tempo real para detectar simultaneamente o DNA de *M. tuberculosis* e as mutações que conferem resistência à rifampicina,^{1,8,10,15-17,38,41} a partir de amostras de expectoração, em menos de 2 horas.^{1,8} Uma série de meta-análises mostraram que o *Xpert MTB/RIF* tem uma elevada especificidade (99%), com sensibilidade variável em diferentes tipos de amostras (cerca de 66% em amostras de expectoração).¹⁴⁻¹⁶ Entre as diversas vantagens que o mesmo apresenta, destacam-se a rapidez na obtenção de resultados, simplicidade de execução, necessidade de treino técnico mínimo, possibilidade de utilização numa ampla variedade de amostras, e requerer instalações mínimas de biossegurança.^{1,14} Todavia, este teste tem as desvantagens de ser dispendioso, precisar de manutenção e calibração regular, necessitar de alimentação eléctrica contínua e ar condicionado, além de não conseguir distinguir entre bacilos vivos e mortos.¹ O *Xpert MTB/RIF* é recomendado pela OMS como teste de diagnóstico inicial, em vez da microscopia convencional e da cultura, em adultos e crianças com suspeita de TB-MR ou tuberculose associada ao VIH.^{8,14}

- **Novos Métodos**

Novos testes genéticos, baseados na tecnologia do *GenoType MTBDRplus*, estão a ser desenvolvidos. O *GenoType MTBDRsl* tem a capacidade de detectar resistências a fluoroquinolonas, agentes injectáveis, pirazinamida e etambutol.³¹

Actualmente, estão igualmente a ser desenvolvidas novas abordagens diagnósticas, tais como os testes de bacteriófagos, o *electronic nose* e o teste de *lipoarabinomannan* (LAM) urinário.³⁸

Os testes baseados em bacteriófagos usam estes vírus para infectar e detectar a presença de micobactérias, utilizando um método de amplificação de fagos ou de detecção de luz.^{7,11,12} Estes testes estão disponíveis como *kits* comerciais – FASTPlaque-TB e a sua variante FASTPlaque-TB Response.^{7,12}

O *electronic nose* é um dispositivo que utiliza um conjunto de sensores de gás para identificar uma mistura de odor específica de *M. tuberculosis*, a partir de meios de cultura.^{5,7,38}

Por fim, a detecção de LAM na urina, que é um glicolípido presente na parede celular micobacteriana, é outra abordagem inovadora que está em desenvolvimento.^{11,38,41}

Tratamento

O tratamento da tuberculose enfrenta alguns obstáculos, tais como, a sua longa duração, a potencial toxicidade dos fármacos, as interacções medicamentosas, sobretudo com os anti-retrovirais na co-infecção pelo VIH, bem como a crescente resistência aos antibióticos. Todos estes factores contribuem para a má adesão dos doentes à terapêutica e para o insucesso terapêutico.^{1,32,33}

O tratamento da tuberculose doença é constituído por 2 fases: uma fase intensiva, com uma combinação de fármacos bactericidas, para matar os bacilos de crescimento rápido e prevenir a emergência de resistências, e uma fase de continuação, com menos fármacos, para erradicar os bacilos persistentes de crescimento lento e prevenir a recidiva.^{3-5,37,43}

Os princípios da terapêutica anti-tuberculosa são semelhantes em crianças e adultos, pelo que, no caso da tuberculose susceptível aos fármacos, utiliza-se uma fase intensiva de 2 meses com 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol), seguida de uma fase de continuação de 4 meses com 2 fármacos (isoniazida e rifampicina).³⁷ De salientar que as crianças com doença não complicada, provenientes de zonas cuja prevalência de resistência à isoniazida é baixa, podem ser tratadas com 3

fármacos (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) durante a fase intensiva.^{1,3,19,33,36,37}

No que diz respeito à TB-MR, a escolha do tratamento é feita de acordo com os resultados do TSA da estirpe de *M. tuberculosis* isolada da criança.^{6,23,25,32,44} Caso estes não estejam disponíveis, é necessário considerar o perfil de susceptibilidade da fonte de contágio^{1,3,25,31,32,40,43,44} ou a epidemiologia do padrão de resistências da região.^{32,44}

Deste modo, cada regime terapêutico deve ser constituído por um mínimo de quatro fármacos,^{6,25,31,40,43,44} sendo estes seleccionados a partir de cinco grupos definidos, com base na sua eficácia, segurança e custo (ver Tabela 3 em anexo).^{23,32}

Ao construir um esquema terapêutico, deve-se começar por escolher fármacos de primeira linha (grupo 1), aos quais o *M. tuberculosis* seja sensível. De seguida, adiciona-se um fármaco do grupo 2 (agentes injectáveis). Dentro deste grupo, a amicacina é o fármaco de escolha em crianças, porque apresenta menos efeitos adversos. A maioria dos doentes com TB-MR é resistente à estreptomicina, logo este fármaco não é considerado no tratamento desta doença. Posteriormente, deve ser adicionada uma fluoroquinolona (grupo 3). A levofloxacina e a moxifloxacina têm eficácia superior à ofloxacina. Em caso de resistência à ofloxacina, as fluoroquinolonas de nova geração (moxifloxacina) constituem uma boa opção para a TB-XR, uma vez que a resistência a este grupo de fármacos pode ser incompleta. A utilização de ciprofloxacina na terapêutica anti-tuberculosa já não é recomendada. Os fármacos do grupo 4 devem também ser incluídos no regime, de acordo com os resultados do TSA. Por fim, se estes 4 grupos não forem suficientes para construir um esquema terapêutico de 4 fármacos activos, podem ser utilizados fármacos do grupo 5, cuja eficácia é limitada ou insuficientemente documentada. A OMS recomenda a utilização de 2 fármacos deste grupo para constituir um fármaco activo. Apesar de estar incluída no grupo 5, há evidências científicas crescentes de que a linezolida é eficaz no tratamento de TB-MR e TB-XR em crianças, principalmente porque assegura rapidamente a conversão de um exame cultural positivo para um negativo, a partir de uma amostra de expectoração. No entanto, o seu uso é limitado pelo custo elevado e potenciais efeitos adversos.^{23,31}

Face à emergência mundial de TB-MR e TB-XR, ao longo da última década, foram estudados novos fármacos contra novos alvos terapêuticos, para aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade do tratamento, entre os quais se destacam a bedaquilina e delamanida.⁸ A primeira foi recentemente aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), bem como pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA),

enquanto a segunda foi aprovada apenas pela EMA, para o tratamento de TB-MR em adultos. Pode também considerar-se a sua inclusão num esquema de tratamento de TB-MR ou TB-XR na criança, apesar da escassez de estudos neste grupo etário.²³

Outros fármacos com potencial actividade anti-tuberculosa que poderão desempenhar um papel no tratamento de TB-MR no futuro incluem a pretomanida, fenotiazina, metronidazol, doxiciclina, dissulfiram, tigeciclina, co-trimoxazol, primaquina, pentamida, nialamida, tiostrepton, assim como as espectinamidas.²³

A duração ideal da terapêutica da TB-MR em crianças não está bem definida, sendo muito variável de caso para caso. Dependendo da gravidade da doença, do resultado do TSA e do estado imunológico da criança, o tratamento pode ter uma duração de 12 a 18 meses, após a primeira cultura negativa, ou de 24 meses nos casos de TB-XR.^{3-6,10,19,23,31,32,36,43}

Efeitos Adversos

A utilização de regimes terapêuticos combinados, aliada à longa duração do tratamento, estão associados ao aumento dos efeitos adversos, sendo, por vezes, difícil determinar qual dos fármacos é responsável pelas alterações clínico-laboratoriais (ver Tabela 4 em anexo).²³

De uma forma geral, os efeitos secundários mais frequentemente associados ao tratamento da TB-MR em crianças são: hepatotoxicidade, ototoxicidade, nefrotoxicidade, distúrbios gastrointestinais, bem como alterações neurológicas e psiquiátricas.²³ A maior parte destes efeitos são moderados e podem ser geridos sintomaticamente,¹⁰ sem interrupção da medicação.³¹ De salientar que é importante detectar precocemente efeitos adversos neste grupo etário, uma vez que o crescimento e desenvolvimento neurocognitivo podem ser afectados.⁴⁴

Relativamente aos antibacilares de primeira linha, a isoniazida e a pirazinamida são potencialmente hepatotóxicas, causando elevação das transaminases (significativa se for igual ou superior a 3 vezes o limite superior dos valores de referência).^{1,32,38,43} Estas alterações hepáticas raramente são graves nas crianças, e um aumento moderado das transaminases habitualmente resolve espontaneamente.^{1,38} A isoniazida também está associada a deficiência sintomática de piridoxina (vitamina B6), sobretudo nas crianças com malnutrição grave e naquelas co-infectadas com VIH a realizar terapêutica anti-retroviral,^{38,43} havendo indicação para administração de suplementos desta vitamina.⁴³

O etambutol pode provocar neurite óptica, sendo de difícil monitorização em crianças com idade inferior a 5 anos, devido à dificuldade de execução dos testes. Apesar do risco ser baixo nas doses recomendadas, as crianças devem fazer um rastreio da acuidade visual e visão cromática.^{19,25,31–33,36–38,44} A alteração da visão é reversível se o fármaco for suspenso precocemente.³¹

Quanto aos fármacos de segunda linha, estes apresentam mais efeitos adversos do que os de primeira linha, contribuindo para a diminuição da adesão das crianças à terapêutica.^{20,31,38}

As crianças às quais é administrado um agente injetável devem fazer uma avaliação auditiva com intervalos de 1 a 2 meses, devido à possível ototoxicidade. Nesse caso, e numa criança a responder bem ao tratamento, pode-se considerar interromper o agente injectável precocemente (aos 4 meses, em vez de aos 6 meses).^{31–33,37,44} Dada a possível nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, deve ser feita uma monitorização periódica da função renal.³²

As fluoroquinolonas podem ter efeitos secundários articulares ou músculo-esqueléticos ligeiros nas crianças.^{31,40,45}

A etionamida e o ácido para-aminosalicílico (PAS) podem causar hipotireoidismo, e por conseguinte, a função tiroideia deve ser monitorizada.^{25,31–33,44,46} Pode ser necessária a administração de suplementos de tiroxina em doses baixas até o tratamento da TB-MR estar completo.^{31,46}

Caso a criança esteja a receber linezolida, aconselha-se a realização de um hemograma completo mensal, devido ao risco acrescido de mielossupressão.^{25,32,34}

Importa referir que, devido ao número limitado de crianças tratadas com combinações de fármacos dos grupos 3 a 5, o início e o tipo de efeitos adversos a médio prazo não são bem conhecidos, pelo que se torna necessária a realização, não só de ensaios clínicos adicionais, como também de estudos científicos mais aprofundados na população pediátrica.²³

Monitorização e Adesão à Terapêutica

No caso de se incluir no esquema terapêutico agentes injectáveis de 2ª linha, geralmente é necessária hospitalização nos primeiros 4 a 6 meses de tratamento para a sua administração e monitorização dos efeitos secundários. O restante tratamento é administrado ao nível dos cuidados de saúde primários.³¹

A resposta à terapêutica é avaliada através de monitorização clínica, laboratorial e radiológica,^{1,6,8,19,25,36} sendo recomendado um seguimento de, pelo menos, 2 anos após a conclusão da terapêutica.³⁶

A adesão à terapêutica é extremamente importante na gestão da TB-MR, tendo em conta a gravidade da doença e a escassez de fármacos eficazes no combate à mesma.^{10,23,38} Nas crianças, acresce o facto de poderem ter dificuldades mecânicas na toma dos medicamentos, muitos dos quais não são produzidos em formulações pediátricas, havendo necessidade de dividir ou esmagar os comprimidos de forma a serem tomados. Consequentemente, a dose pode ser imprecisa, resultando em níveis sub-terapêuticos ou tóxicos. Além disso, dificuldades relacionadas com o paladar, consistência e toxicidade gastrointestinal, bem como a grande carga diária de comprimidos, afectam negativamente a adesão à terapêutica.^{10,25,32,33,37,38,44}

Neste sentido, a combinação de doses fixas é importante, na medida em que assegura que as crianças recebem as doses farmacológicas correctas, reduzindo a carga diária de comprimidos, sobretudo naquelas co-infectadas com VIH.³⁷

A terapêutica sob observação directa é um componente-chave para o sucesso terapêutico em crianças, contribuindo para a adesão à terapêutica e identificação precoce de efeitos adversos.^{6,10,27,44} A OMS propôs este conceito como estratégia de controlo da tuberculose.³⁸

Co-infecção Tuberculose/VIH

Actualmente, até 40% das crianças com TB-MR estão igualmente infectadas com VIH.¹⁰ A co-infecção com o VIH, sobretudo nos casos de TB-MR e TB-XR, acarreta maior risco de doença grave e aumento da mortalidade, o que enfatiza a necessidade de um diagnóstico precoce e tratamento optimizado.^{1,6,8,25}

O tratamento da tuberculose nas crianças com infecção pelo VIH segue os mesmos princípios que nas crianças VIH-negativas. Os principais problemas que se colocam estão relacionados com as interacções farmacocinéticas entre os antirretrovirais e os antibacilares, bem como com a sobreposição de toxicidades.^{31,37}

Os antibacilares devem ser iniciados o mais precocemente possível após o diagnóstico. Nas crianças já sob terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), o esquema dos antirretrovirais deve ser revisto de forma a minimizar uma potencial toxicidade e as interacções entre fármacos. Nas crianças que ainda não iniciaram

TARVc, deve-se planejar o seu início 2 a 8 semanas após o início do tratamento para a tuberculose, independentemente da contagem de células T CD4+, de modo a prevenir a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica (SIRI).^{3,19,25,31,37} Esta síndrome, que ocorre nas primeiras semanas após a instituição da TARV, consequência do aumento das células T CD4+, consiste num agravamento paradoxal dos sintomas de tuberculose ou das manifestações clínicas de uma doença previamente assintomática. No entanto, alguns estudos demonstraram que, independentemente da ocorrência de SIRI, a mortalidade era menor nas crianças que iniciavam TARVc precocemente após o início dos antibacilares.^{1,3,19}

Alguns dos problemas colocados nas crianças com TB co-infectadas com VIH são:

- A rifampicina é um potente indutor do sistema enzimático CYP3A e do efluxo p-glicoproteína mediado, implicando uma redução importante do nível sérico dos inibidores das proteases (IPs) e, em menor grau, da nevirapina.^{3,25,31,44} A rifabutina, um antibiótico semi-sintético da classe da rifampicina, mas com menor efeito indutor do CYP3A e, portanto, com menor interacção com os IPs, pode ser utilizada, embora com monitorização apertada da dose.^{3,19,25}
- Sobreposição de toxicidades dos fármacos dos dois esquemas. A nefrotoxicidade do tenofovir pode ser agravada pelos aminoglicosídeos, da mesma forma que a neuropatia periférica induzida pela estavudina e didanosina, e as alterações psiquiátricas associadas ao efavirenze podem ser exacerbadas pela cicloserina.¹⁰ Contudo, não existe muita informação disponível acerca das interacções entre os anti-retrovirais e os antibacilares de segunda linha na população pediátrica.²⁵
- Os problemas de adesão ao adicionarmos os 4 antibacilares à TARVc, habitualmente constituída por 3 fármacos.^{1,3,10}

Além do início precoce da TARV, as crianças co-infectadas com VIH devem receber, não só tratamento profilático com co-trimoxazol, pois estão mais susceptíveis a outras infecções, nomeadamente pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, mas também suplementos de piridoxina (vitamina B6).^{19,31}

Conclusão

A tuberculose infantil representa uma proporção significativa da prevalência total da doença. Apesar da escassez de dados epidemiológicos sobre a TB-MR em crianças, é evidente que elas são tão afectadas pela crescente epidemia de TB-MR como os adultos, sobretudo em locais onde a transmissão está mal controlada.

As estirpes resistentes de *M. tuberculosis* estão a aumentar a nível global. As crianças, à semelhança dos adultos, são bastante vulneráveis, mas geralmente vítimas “invisíveis” e, deste modo, menos prováveis de serem contabilizadas como casos de TB-MR. Vários factores tornam as crianças com TB-MR mais difíceis de diagnosticar e tratar: a natureza da tuberculose infantil, as ferramentas de diagnóstico actualmente disponíveis, que são limitadas, as crianças com tuberculose e TB-MR estão sub-representadas em fontes de informação sistematizadas, e a investigação de contactos de tuberculose ainda tem de ser implementada na maior parte do mundo.

A tuberculose infantil encontra-se presa num ciclo de invisibilidade, ou seja, os desafios diagnósticos contribuíram para a subestimação do seu impacto epidemiológico, que levou a uma menor priorização pelos financiadores, investigadores e programas de saúde pública. Por sua vez, a investigação e os esforços de saúde pública insuficientes comprometeram a detecção de casos pediátricos. Felizmente, este ciclo mostra sinais de quebra devido a um aumento recente da investigação e defesa da tuberculose infantil.

A maioria das crianças com TB-MR foi infectada por um adulto bacilífero. A incapacidade de identificar esse contacto pode atrasar o diagnóstico e, consequentemente, o tratamento da TB-MR, com progressão desnecessária da doença, maior morbidade, mortalidade, e risco de transmissão de estirpes resistentes.

O diagnóstico de tuberculose em crianças é mais difícil do que em adultos, devido ao baixo número de sinais e sintomas na infecção primária, à pouca fiabilidade dos IGRAs em crianças com menos de 5 anos, à menor sensibilidade da prova tuberculínica em lactentes comparada com adolescentes e adultos, à maior dificuldade na detecção de *M. tuberculosis* em aspirados gástricos do que em amostras de expectoração, e aos achados radiológicos não específicos do complexo primário, que é mais frequente em crianças do que em adultos. Por outro lado, novas mutações associadas a resistência aos antibióticos vão continuar a surgir, pelo que é imperativo que não se abrande o ritmo na investigação de técnicas de diagnóstico mais rápidas,

eficazes e de baixo custo, que possam ser implementadas de forma generalizada no diagnóstico de tuberculose na população pediátrica.

Actualmente, o tratamento da TB-MR é problemático em termos da sua duração, complexidade, interacções medicamentosas, e efeitos adversos associados à medicação. Embora não hajam evidências de efeitos a longo prazo nas crianças pequenas, estas beneficiariam de um regime terapêutico mais curto e flexível. Além disso, é necessário manter uma vigilância apertada dos pacientes mais jovens para identificar quaisquer efeitos adversos dos antibacilares, sobretudo dos de segunda linha.

Embora os princípios da terapêutica anti-tuberculosa sejam semelhantes aos dos adultos, a não disponibilidade de formulações pediátricas e a escassez de informação sobre a farmacocinética dos fármacos de segunda linha em crianças constituem dificuldades acrescidas ao tratamento.

Apesar de vários novos compostos para o tratamento da TB-MR estarem em investigação, vai demorar alguns anos até que estejam disponíveis para utilização nos regimes terapêuticos. São necessários mais estudos para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade e toxicidade dos antibacilares de segunda linha, em crianças de diferentes idades, com ou sem infecção pelo VIH. É urgente investigar estratégias de tratamento mais eficazes e seguras, bem como regimes mais curtos e adequados às crianças com TB-MR.

Para finalizar, medidas de controlo de infecção pragmáticas e eficazes são essenciais para limitar a propagação de TB-MR. Optimizar o acesso ao tratamento preventivo e curativo é essencial para reduzir a morbilidade e mortalidade associadas à tuberculose pediátrica.

Agradecimentos

Ao concluir este trabalho, gostaria de destacar algumas pessoas que desempenharam um papel fundamental, e sem as quais não teria sido possível a sua concretização.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr.^a Filipa Prata, pela sua disponibilidade, colaboração, e interesse com que sempre acompanhou a elaboração deste trabalho.

Dedico-o de forma especial aos meus pais, que tanto investiram em mim, pela sua compreensão e motivação, pelo seu amor e por toda a cooperação concedida, que foram essenciais.

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha irmã por todo o carinho, apoio e ajuda prestados.

Manifesto, igualmente, a minha gratidão a todos aqueles que, ao longo do tempo, contribuíram, directa ou indirectamente, para que este trabalho se tornasse realidade.

Referências Bibliográficas

1. Faddoul D. Childhood Tuberculosis: An Overview. *Adv Pediatr*. 2015;62(1):59-90. doi:10.1016/j.yapd.2015.04.001.
2. Shaik J, Pillay M, Jeena P. The role of interferon gamma release assays in the monitoring of response to anti-tuberculosis treatment in children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(3):264-267. doi:10.1016/j.prrv.2013.11.007.
3. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):498-510. doi:10.1016/S1473-3099(08)70182-8.
4. Tsai K-S, Chang H-L, Chien S-T, et al. Childhood Tuberculosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Vaccination. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(5):295-302. doi:10.1016/j.pedneo.2013.01.019.
5. Chen S-C, Chen K-L, Chen K-H, Chien S-T, Chen K-T. Updated diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *World J Pediatr*. 2013;9(1):9-16. doi:10.1007/s12519-013-0404-6.
6. Singh V, Kaur S. Multi-drug resistant childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr*. 2011;78(4):456-463. doi:10.1007/s12098-010-0344-2.
7. Marais BJ, Pai M. New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(2):124-133. doi:10.1016/j.prrv.2007.04.002.
8. Hamzaoui A, Yaalaoui S, Cherif FT, Saidi LS, Berraies A. Childhood tuberculosis: A concern of the modern world. *Eur Respir Rev*. 2014;23(133):278-291. doi:10.1183/09059180.00005314.
9. A. C. Tuberculosis in childhood. *Indian J Pediatr*. 1959;26(4):199-199. doi:10.1007/BF02989281.
10. Poorana Ganga Devi NP, Swaminathan S. Drug-resistant tuberculosis: Pediatric guidelines. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(5):356-363. doi:10.1007/s11908-013-0363-z.
11. Lighter J, Rigaud M. Diagnosing Childhood Tuberculosis: Traditional and Innovative Modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2009;39(3):61-88. doi:10.1016/j.cppeds.2008.12.003.
12. Kumar MK, Kumar P, Singh A. Recent advances in the diagnosis and treatment

- of childhood tuberculosis. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(2):314-320. doi:10.4103/0976-9668.159988.
13. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: Progress and prospects. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(1):16-21. doi:10.1016/j.prrv.2010.09.008.
 14. Reither K, Manyama C, Clowes P, et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: A prospective, multi-centre evaluation. *J Infect.* 2015;70(4):392-399. doi:10.1016/j.jinf.2014.10.003.
 15. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, et al. Assessment of the novel T-cell activation marker-tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: A prospective proof-of-concept study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):931-938. doi:10.1016/S1473-3099(14)70884-9.
 16. Raizada N, Sachdeva KS, Swaminathan S, et al. Piloting upfront Xpert MTB/RIF testing on various specimens under programmatic conditions for diagnosis of TB & DR-TB in paediatric population. *PLoS One.* 2015;10(10):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0140375.
 17. Singh V, Tiwari S. Getting a better bacteriological diagnosis in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis.* 2012;4(2):75-80. doi:10.1016/S2212-8328(12)60027-7.
 18. Loveday M, Sunkari B, Marais BJ, Master I, Brust JC. Dilemma of managing asymptomatic children referred with “culture-confirmed” drug-resistant tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2016;101(7):608-613. doi:10.1136/archdischild-2015-310186.
 19. Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):134-141. doi:10.1016/j.prrv.2007.04.001.
 20. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(6):449-456. doi:10.1016/S1473-3099(12)70033-6.
 21. Yuen CM, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Map the gap: missing children with drug-resistant tuberculosis. *Public Heal action.* 2015;5(1):45-58. doi:10.5588/pha.14.0100.
 22. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, et al. Compassionate use of new

- drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016;48(3):938-943. doi:10.1183/13993003.00705-2016.
23. Galli L, Lancella L, Garazzino S, et al. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis. *Pharmacol Res*. 2016;105:176-182. doi:10.1016/j.phrs.2016.01.020.
 24. Seddon JA, Hesselning AC, Willemse M, Donald PR, Schaaf HS. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: Clinical features, treatment, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2012;54(2):157-166. doi:10.1093/cid/cir772.
 25. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: Practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):953-964. doi:10.1164/rccm.201206-1001CI.
 26. Swaminathan S. Drug-resistance in childhood tuberculosis — invisible and unnoticed. *Pediatr Infect Dis*. 2012;4(2):41-42. doi:10.1016/S2212-8328(12)60019-8.
 27. Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014;69(5):458-464. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203900.
 28. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;3099(16):1-9. doi:10.1016/S1473-3099(16)30132-3.
 29. Becerra MC, Swaminathan S. A targets framework: Dismantling the invisibility trap for children with drug-resistant tuberculosis. *J Public Health Policy*. 2014;35:1-30. doi:10.1057/jphp.2014.35.
 30. Franck C, Seddon JA, Hesselning AC, Schaaf HS, Skinner D, Reynolds L. Assessing the impact of multidrug-resistant tuberculosis in children: an exploratory qualitative study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:426. doi:10.1186/1471-2334-14-426.
 31. Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: A survival guide for paediatricians. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(1):31-38. doi:10.1016/j.prrv.2010.09.010.
 32. Shah I. Multidrug-resistant Tuberculosis in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(9):970-972. doi:10.1097/INF.0b013e318260b8a7.

33. Piccini P, Chiappini E, Tortoli E, de Martino M, Galli L. Clinical peculiarities of tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi:10.1186/1471-2334-14-S1-S4.
34. Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselning AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: A review and recommendations. *Tuberculosis.* 2014;94(2):93-104. doi:10.1016/j.tube.2013.10.003.
35. Achar J, Berry C, Herboczek K, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in child successfully treated with 9-month drug regimen. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(11):2105-2106. doi:10.3201/eid2111.151119.
36. Magdorf K, Detjen AK. Proposed management of childhood tuberculosis in low-incidence countries. *Eur J Pediatr.* 2008;167(8):927-938. doi:10.1007/s00431-008-0730-1.
37. Brigden G, Furin J, Van Gulik C, Marais B. Getting it right for children: improving tuberculosis treatment access and new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(4):451-461. doi:10.1586/14787210.2015.1015991.
38. Hertting O, Shingadia D. Childhood TB: When to think of it and what to do when you do. *J Infect.* 2014;68(SUPPL1):S151-S154. doi:10.1016/j.jinf.2013.09.025.
39. Statement O. management of tuberculosis in children Chapter 1 : Introduction and diagnosis of tuberculosis in children. 2006;10(10):1091-1097.
40. Schaaf HS. ORIGINAL ARTICLES Drug-resistant tuberculosis in children. 2007;97(10):995-997.
41. Mukherjee A, Lodha R, Kabra SK. Recent advances in diagnosis of Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis.* 2012;4(2):45-50. doi:10.1016/S2212-8328(12)60021-6.
42. Carvalho A, Carvalho I, Marques L, Duarte R. CONSENSO SOBRE A ABORDAGEM DA CRIANÇA EXPOSTA A casos com. 2014:242-251.
43. Pierry C. Therapies for childhood tuberculosis - Current and future approaches. *Paediatr Respir Rev.* 2010;Conference:S58-S60. doi:10.1016/S1526-0542(10)70068-3.
44. Seddon JA, Hesselning AC, Marais BJ, et al. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: A review. *Tuberculosis.* 2012;92(1):9-17. doi:10.1016/j.tube.2011.11.001.
45. Thee S, Garcia-Prats AJ, Donald PR, Hesselning AC, Schaaf HS. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis.* 2016;95(3):229-245. doi:10.1016/j.tube.2015.02.037.

46. Thee S, Garcia-Prats AJ, Donald PR, Hesselning AC, Schaaf HS. A review of the use of ethionamide and prothionamide in childhood tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016;97:126-136. doi:10.1016/j.tube.2015.09.007.

Anexo

Tabela 1 - Definições de uma prova tuberculínica positiva em lactentes, crianças e adolescentes [Adaptado da referência ¹]

Induração	Factores de Risco
> 5 mm	Crianças em contacto próximo com um caso conhecido ou suspeito de tuberculose
	Crianças com achados radiográficos consistentes com tuberculose activa ou previamente activa
	Crianças com sintomas sugestivos de tuberculose
	Crianças imunocomprometidas
> 10 mm	Crianças com maior risco de doença disseminada
	Crianças com idade inferior a 4 anos
	Crianças com doenças, tais como linfoma de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiência renal crónica ou malnutrição
	Crianças com maior exposição à tuberculose, com base no país de origem e exposição a adultos de alto risco (incluindo toxicodependentes, indivíduos infectados pelo VIH)
	Crianças que viajaram para regiões com elevada prevalência de tuberculose
> 15 mm	Crianças com idade igual ou superior a 4 anos sem outros factores de risco

Tabela 2 - Causas de falsos-negativos e falsos-positivos na prova tuberculínica
[Adaptado da referência ⁴²]

Falsos-negativos	Falsos-positivos
Recém-nascido	Infecção por micobactérias não tuberculosas
Contacto com tuberculose há menos de 2 meses	Vacinação BCG prévia
Tuberculose muito aguda, grave ou disseminada	Erros na preparação/técnica (p. ex. infecção no local de injeção, sangramento ou hematoma local)
Infecção por VIH ou outra imunodeficiência	
Vacinação viral recente há menos um mês (sarampo, parotidite, varicela, influenza, mononucleose infecciosa)	
Infeções bacterianas graves (p. ex. sépsis)	
Vacinação recente com vírus vivos (p. ex. VASPR – sarampo, parotidite, rubéola) há menos de um mês	
Défices nutritivos e metabólicos (p. ex. desnutrição, insuficiência renal crónica)	
Terapêutica imunossupressora (p. ex. prednisolona >1mg/kg/dia ou equivalente durante um período superior a 4 semanas, anti-TNF)	
Erros na técnica/leitura (dose inadequada, injeção subcutânea)	

Tabela 3 - Grupos farmacológicos utilizados nos regimes terapêuticos de TB-MR e TB-XR [Adaptado das referências ^{10,23,31}]

Grupo de Fármacos	Nome do Fármaco	Dose Diária (mg/kg)	Dose Máxima (mg)
Grupo 1: Agentes orais de 1ª linha	Isoniazida	15-20	400
	Rifampicina	10-20	600
	Etambutol	20-25	2000
	Pirazinamida	30-40	2000
Grupo 2: Agentes injectáveis	Estreptomicina (1ª linha)	15-20	1000
	Amicacina	15-22.5	1000
	Kanamicina	15-30	1000
	Capreomicina	15-30	1000
Grupo 3: Fluoroquinolonas	Ofloxacina	15-20	800
	Levofloxacina	10	750
	Moxifloxacina	7.5-10	400
Grupo 4: Agentes orais de 2ª linha	Etionamida / Protionamida	15-20	1000
	Cicloserina / Terizidona	15-20	1000
	Ácido para-aminosalicílico (PAS)	150	12 g
Grupo 5: Fármacos de valor incerto	Linezolida	10 (2x/dia)	300 (1 ou 2x/dia)
	Amoxicilina/Clavulanato	15 Amoxicilina (3x/dia)	
	Clarithromicina	7.5-15 (2x/dia)	500 (2x/dia)
	Tioacetazona	3-4	150
	Imipenem/Cilastatina	(IV)	
	Clofazimina	3-5	300

Tabela 4 - Efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento de crianças com TB-MR e TB-XR [Adaptado das referências ^{10,23,31}]

Fármaco	Efeitos Adversos	Monitorização
Isoniazida	Hepatotoxicidade	Icterícia, enzimas hepáticas
	Erupção cutânea	Observação clínica
	Neuropatia periférica (raro)	
	Psicose	
Pirazinamida	Hepatotoxicidade	Icterícia, enzimas hepáticas
	Artralgia	Observação clínica
	Erupção cutânea	
Etambutol	Neurite óptica (raro)	Rastreo da visão
Aminoglicosídeos injectáveis (Kanamicina, Amicacina, Capreomicina)	Ototoxicidade	Teste auditivo (audiologia)
	Nefrotoxicidade (insuficiência renal e hipocaliémia grave)	Níveis séricos de creatinina e potássio
Fluoroquinolonas (Ofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina)	Distúrbios gastrointestinais	Observação clínica
	Neuropatia periférica	
	Insónia	
	Artralgia	Ácido úrico sérico (se usado com Pirazinamida)
	Prolongamento QT (excepto Ofloxacina)	ECG
Tioamidas (Etionamida, Protionamida)	Distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e anorexia)	Observação clínica
	Hepatotoxicidade	Icterícia, enzimas hepáticas
	Hipotiroidismo	Níveis de TSH e T4 livre
Cicloserina / Terizidona	Psicose, convulsões, parestesias, depressão	Observação clínica
Ácido para-aminosalicílico (PAS)	Distúrbios gastrointestinais (diarreia)	Observação clínica
	Hipotiroidismo	Níveis de TSH e T4 livre
	Hepatite	Enzimas hepáticas
Linezolida	Mielossupressão	Hemograma completo
	Acidose láctica	Nível sérico de lactato
	Neuropatia periférica	Observação clínica
	Pancreatite	